

Joanna Terlikiewicz

Katedra Onkologii i Zakład Onkologii Zachowawczej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

Ocena skuteczności paliatywnej brachyterapii z zastosowaniem wysokiej mocy dawki w leczeniu chorych na zaawansowanego raka przełyku — porównanie trzech metod radioterapii

The assessment of the efficacy of high dose rate brachytherapy in the treatment of patients with advanced esophageal cancer comparison of three palliative radiotherapy methods

Streszczenie

U większości chorych na raka przełyku chorobę rozpoznaje się w zaawansowanym stadium i u tych pacjentów leczenie paliatywne staje się postępowaniem z wyboru. Celem pracy było porównanie skuteczności trzech metod paliatywnego napromieniania chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku. Badaniem retrospektywnym objęto grupę 110 osób, które podzielono na 3 podgrupy — pacjentów leczonych napromienianiem śródprzełykowym, chorych leczonych napromienianiem z zewnątrz i osoby leczone metodą skojarzoną. Określano stopień nasilenia dysfagii, bólu oraz zmianę stopnia sprawności według klasyfikacji WHO w kolejnych tygodniach po leczeniu. Jakość życia oceniono, korzystając z listy Rotterdamskiej. Całkowity czas przeżycia i czas bez dysfagii oceniono przy użyciu metody Kaplana-Meiera, zaś wpływ wybranych czynników na te parametry, używając wielowymiarowej analizy Coxa. W badanych grupach po zakończeniu leczenia stwierdzono znaczącą statystycznie poprawę warunków połykania, zmniejszenie nasilenia bólu i poprawę stanu ogólnego. Odnotowano istotną poprawę jakości życia. Całkowity czas przeżycia był znacząco statystycznie różny w badanych grupach, natomiast nie odnotowano różnic między badanymi grupami w zakresie czasu przeżycia wolnego od dysfagii. Zastosowane trzy różne metody paliatywnego napromieniania osób na zaawansowanego raka przełyku przyniosły u większości chorych zamierzony efekt paliatywny. Porównując ich skuteczność, nie wykazano w sposób znamieny statystycznie wyższości jednego ze sposobów w niwelowaniu uciążliwych dla chorych objawów.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak przełyku, brachyterapia, teleradioterapia, dysfagia, jakość życia

Abstract

The main symptoms in patients with advanced esophageal cancer are dysphagia, pain and weakness. The aim of this paper was to assess the efficacy of three radiotherapy methods in decreasing these symptoms. 110 patients with advanced esophageal cancer were treated with brachytherapy (BTH), teleradiotherapy

Adres do korespondencji: dr med. Joanna Terlikiewicz

Katedra Onkologii i Zakład Onkologii Zachowawczej *Collegium Medicum* UMK w Toruniu,

ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz

tel. +48 (52) 374 33 20, +48 (52) 374 33 29, +48 (52) 374 34 32, faks: +48 (52) 374 34 32

e-mail: terlikiewiczj@co.bydgoszcz.pl, balickal@co.bydgoszcz.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 2, 53–66
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644–115X

(TRTH) or both methods (BTH + TRTH). Dysphagia and performance status were assessed using WHO scale and the quality of life with Rotterdam Symptom Check List. Median survival and survival free of dysphagia were assessed using Kaplan-Meier method. The improvement of dysphagia, pain and performance status were observed in next weeks after treatment. The quality of life was statistically better after the treatment. A significant difference in median survival and no differences in median survival free of dysphagia were observed.

Three radiotherapy methods were successful in palliative treatment of patients with advanced esophageal cancer. There were no differences between groups in decreasing the main symptoms due to advanced esophageal cancer

Key words: advanced esophageal cancer, brachytherapy, teleradiotherapy, dysphagia, quality of life

Wstęp

Mimo dużego postępu, jaki obserwuje się w ostatnich latach w diagnostyce i leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego, rak przełyku nadal jest chorobą trudno wyleczalną, co wiąże się z faktem, że u około 70% pacjentów w momencie rozpoznania choroba jest już zaawansowana i chorych można leczyć jedynie paliatywnie. Leczenie paliatywne ma na celu przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości, takich jak zaburzenia połykania, ból, utrata masy ciała i pogorszenie stanu sprawności.

Uwzględniając fakt, że u większości chorych w momencie rozpoczęcia leczenia choroba jest w zaawansowanym stadium, a stan sprawności pacjenta na ogół jest zły, istotne jest, aby metoda leczenia paliatywnego była skuteczna, nie wywoływała działań niepożądanych, a jednocześnie była prosta i łatwa do zastosowania.

Celem pracy była ocena skuteczności trzech metod paliatywnego leczenia chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku za pomocą napromieniania.

Szczegółowy cel badań zakładał porównanie wyników leczenia w badanych grupach chorych pod względem:

- odpowiedzi subiektywnej i czasu jej trwania;
- oceny remisji klinicznej i czasu jej trwania;
- oceny stopnia sprawności pacjentów;
- toksyczności leczenia chorych;
- jakości życia pacjentów;
- odsetka przeżycia całkowitego wśród badanych.

Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto grupę 110 chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku, których leczono w Regionalnym Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 1985–2000. Chorych poddanych badaniu z powodu znacznego zaawansowania miejscowego choroby, obecności przerzutów odległych i/lub złego stanu sprawności

nie zakwalifikowano do radykalnego leczenia chirurgicznego, radykalnej radioterapii czy radykalnej radiochemioterapii. U wszystkich pacjentów stwierdzono różnego stopnia zwężenie przełyku z zaburzeniami połykania (dysfagią), bólem zamostkowym i/lub utratą masy ciała.

Uczestników badania podzielono na 3 grupy. Grupę osób leczonych za pomocą napromieniania śródprzełykowego (BTH, *brachytherapy*) stanowiło 36 chorych (32,7%) z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Grupa osób, którą poddano samodzielnej teleradioterapii (TRTH, *teleradiotherapy*), liczyła 34 (30,9%) chorych. Trzecią grupę stanowiło 40 (36,4%) chorych objętych leczeniem obydwoma metodami (BTH + TRTH).

Napromienianie śródprzełykowe (grupa BTH) prowadzono przy użyciu Microselektronu HDR firmy Nucletron, stosując dawki całkowite wynoszące 10–22,5 Gy w 1–3 frakcji, podawane w odstępach tygodniowych. Napromienianie z zewnątrz (grupa TRTH) prowadzono przy użyciu „bomb” kobaltowej — Theratron 780 C lub przyspieszacza liniowego (Px) — Neptun 10P. Stosowano dawki całkowite od 20 Gy w 5 frakcjach przez 5 dni, do dawek całkowitych wynoszących 44 Gy w 22 frakcjach, przez 4,5 tygodnia. W przypadku leczenia skojarzonego (grupa BTH + TRTH) brachyterapię przeprowadzano po upływie 1–2 tygodni od zakończenia teleradioterapii.

Oceniając natężenie objawów zaawansowanego raka przełyku, wykorzystano klasyfikację punktową Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), w przypadku bólu posłużono się skalą własną. Podstawą skali WHO dotyczącej dysfagii jest ocena zaburzeń połykania pokarmów o różnej konsystencji. Stopień sprawności według WHO określa się, uwzględniając rodzaj aktywności, do jakiej chory jest zdolny. Natomiast w przypadku bólu utworzono skalę własną, korzystając z adnotacji lekarzy badających pacjentów w trakcie kolejnych wizyt. Skalę szczegółowo opisano w tabeli 1. Za poprawę kliniczną w zakresie danego objawu przyjęto prze-

Tabela 1. Klasyfikacja oceny natężenia objawów zaawansowanego raka przełyku
Table 1. Advanced esophageal cancer symptoms classification

Skala oceny	Dysfagia wg WHO	Stopień sprawności wg WHO	Ból
0	Brak	Prawidłowa aktywność, bez żadnych ograniczeń	Brak
1	Dyskomfort podczas połykania, dieta normalna	Pacjent z objawami choroby, chodzący, zdolny do ograniczonego wysiłku	Ustępujący po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych
2	Dyskomfort podczas połykania, wymagana dieta miksowana	Chory chodzący, zdolny do podstawowych czynności osobistych, niezdolny do pracy, spędzający w łóżku 50% dnia	Wymagający stosowania słabych opioidów
3	Znaczne trudności w połykaniu pokarmów miksowanych, połykanie płynów	Chory zdolny do czynności osobistych w stopniu ograniczonym, przebywający w łóżku ponad 50% dnia	Wymagający stosowania silnych opioidów
4	Brak połykania płynów	Chory leżący, wymaga stałej opieki innych osób	Ciężki, nieustępujący po zastosowaniu leków

Tabela 2. Skala oceny stopnia regresji nacieków nowotworowych przy użyciu badania endoskopowego i radiologicznego według WHO [16]**Table 2. Endoscopic and radiologic assessment of cancer infiltration regression scale**

Całkowita odpowiedź (CR)	Całkowita regresja nacieków nowotworowych bez zwężenia światła przełyku, brak lub lekkie usztywnienie ściany przełyku, bez owrzodzenia w ścianie przełyku
Częściowa odpowiedź (PR)	Regresja nacieków nowotworowych o 50% lub więcej; niewielkie zwężenie światła przełyku, niewielkie resztkowe owrzodzenie w ścianie przełyku
Bez zmian (NC)	Redukcja nacieków nowotworowych o mniej niż 50%, nadal zwężenie światła przełyku i owrzodzenie w ścianie przełyku
Progresja (PD)	Progresja nacieków nowotworowych, przetoka

sunięcie stopnia natężenia „w górę”, czyli jego zmniejszenie.

Ocenę zmian nacieków nowotworowych przeprowadzono, wykonując badanie endoskopowe i radiologiczne przy użyciu doprężkowego kontrastu. Odpowiedź radiologiczną i endoskopową opisano za pomocą terminów zawartych w tabeli 2.

Ocena wczesnego odczynu popromiennego i późnych powikłań

Czas przeżycia i czas przeżycia bez dysfagii oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, wykorzystując program SCC Statistics for Windows na komputerze BM PC. Za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa oceniono zgodność rozkładu prób wszystkich zmiennych w poszczególnych grupach z rozkładem normalnym. W przypadku zmiennych, w rozkładzie których nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w stosunku do rozkładu normalnego, w celu dalszej oceny wybrano test t-Studenta dla prób niezależnych. We wszystkich pozostałych przypadkach oraz dla zmiennych o wartościach ran-

gowych w celu porównania grup użyto testu U Manna-Whitneya dla prób niezależnych. Porównań wewnątrzgrupowych dokonano za pomocą testu kolejności par Wilcoxa dla prób zależnych. Analizę statystyczną jakości życia pacjentów przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) i wielowymiarowej analizy wariancji z powtórzonymi pomiarami (MANOVA). Międzygrupową analizę statystyczną dotyczącą zmniejszenia dolegliwości bólowych, poprawy zaburzeń połykania i stopnia sprawności według klasyfikacji Zubroda przeprowadzono za pomocą wielowymiarowej analizy wariancji z powtórzonymi pomiarami (MANOVA). Wszystkie zmienne spełniały warunek jednorodności wariancji. We wszystkich testach za wartość graniczną prawdopodobieństwa przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystykę porównawczą badanych grup chorych przedstawiono w tabelach 3–5. Odnotowano różnice między grupami BTH i TRTH oraz BTH + TRTH i TRTH w zakresie zaawansowania guza (cecha T) i stopnia zajęcia węzłów chłonnych (cecha N)

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna chorych na zaawansowanego raka przełyku napromienianych paliatywnie
Table 3. Clinical characteristic of patients with advanced esophageal cancer treated with palliative irradiation

	BTH	BTH + TRTH	TRTH	p		
				BTH vs. BTH + TRTH	BTH vs. TRTH	BTH + TRTH vs. TRTH
Liczba chorych	36	40	34			
		110				
Liczba mężczyzn	29 (80%)	33 (82%)	25 (74%)	0,8842 ^b	0,6133 ^b	0,5082 ^b
Liczba kobiet	7 (20%)	87 (80%)	9 (26%)			
		23 (20%)				
Wiek						
Średnia ± SD	64,2 ± 10,1	60,2 ± 8,5	60,9 ± 8,5			
		61,8 ± 9,2				
Mediana (min ÷ max)	62 (40 ÷ 86)	61 (44 ÷ 78)	60,5 (43 ÷ 77)	0,0626 ^a	0,1389 ^a	0,7308 ^a
		61 (40 ÷ 86)				
Stopień sprawności wg Zubroda						
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,9720 ^b	0,7555 ^b	0,6961 ^b
1	7 (20%)	4 (10%)	4 (12%)			
2	17 (47%)	26 (72%)	19 (56%)			
3	12 (33%)	10 (28%)	11 (32%)			
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
Zaawansowanie wg TNM						
T						
T1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,1586 ^b	< 0,0001 ^b	<0,0001 ^b
T2	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)			
T3	7 (19%)	11 (27,5%)	0 (0%)			
T4	18 (50%)	26 (65%)	5 (15%)			
Tx	10 (28%)	3 (7,5%)	29 (85%)			
N						
N1	21 (58%)	28 (70%)	0 (0%)	0,1648 ^b	< 0,0001 ^b	<0,0001 ^b
N2	3 (8%)	9 (22,5%)	6 (18%)			
Nx	12 (33%)	3 (7,5%)	28 (82%)			
M						
M0	18 (50%)	32 (80%)	24 (71%)	0,0246 ^b	0,1387 ^b	0,4875 ^b
M1	18 (50%)	8 (20%)	10 (29%)			
Grading						
G1	5 (14%)	7 (17,5%)	3 (9%)	0,3599 ^b	0,0830 ^b	0,0081 ^b
G2	18 (50%)	23 (57,5%)	11 (32%)			
G3	6 (17%)	5 (12,5%)	8 (24%)			
Gx	7 (19%)	5 (12,5%)	12 (35%)			

^a test t-Studenta dla prób niezależnych

^b test U Manna-Whitneya dla prób niezależnych

Pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie przy p < 0,05

BTH — grupa chorych poddana brachyterapii

TRTH — grupa chorych poddana teleradioterapii

BTH + TRTH — grupa chorych poddana brachyterapii i teleradioterapii

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna chorych na zaawansowanego raka przełyku napromienianych paliatywnie — objawy choroby**Table 4. Clinical characteristic of patients with advanced esophageal cancer treated with palliative irradiation — symptoms**

	BTH	BTH + TRTH	TRTH	p		
				BTH vs. BTH + TRTH	BTH vs. TRTH	BTH + TRTH vs. TRTH
Dysfagia wg WHO						
0	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (3%)			
1	8 (22%)	1 (2,5%)	3 (9%)			
2	13 (36%)	18 (45%)	15 (44%)	0,3359 ^b	0,7914 ^b	0,4640 ^b
3	12 (33,5%)	19 (47,5%)	15 (44%)			
4	3 (8,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)			
Ból wg WHO						
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
1	8 (22%)	9 (22,5%)	8 (23%)			
2	18 (50%)	25 (62,5%)	21 (62%)	0,5122 ^b	0,4591 ^b	0,9179 ^b
3	10 (28%)	4 (10%)	4 (12%)			
4	0 (0%)	2 (5%)	1 (3%)			
Utrata masy ciała						
< 10%	20 (56%)	22 (55%)	14 (41%)			
≥ 10%	16 (44%)	18 (45%)	20 (59%)	0,9668 ^b	0,3011 ^b	0,3079 ^b
Kaszel						
Obecność	7 (19%)	11 (28%)	Brak danych	0,5462 ^b		
Brak	29 (81%)	29 (73%)	Brak danych			
Średni czas obserwacji (średnia ± SD [miesiące])	5,11 ± 3,10	8,58 ± 5,38	7,09 ± 2,96	0,0011 ^a	0,0081 ^a	0,1557 ^a
Stężenie hemoglobiny (średnia ± SD [g%])	12,23 ± 0,99	12,44 ± 1,24	11,68 ± 0,91	0,4307 ^a	0,0188 ^a	0,0044 ^a

^a test t-Studenta dla prób niezależnych; ^b test U Manna-Whitneya dla prób niezależnych; pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie przy p < 0,05; BTH — grupa chorych poddana brachyterapii; TRTH — grupa chorych poddana teleradioterapii; BTH + TRTH — grupa chorych poddana brachyterapii i teleradioterapii

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku napromienianych paliatywnie**Table 5. Clinical characteristic of patients with advanced planoepithelial esophageal cancer treated with palliative irradiation**

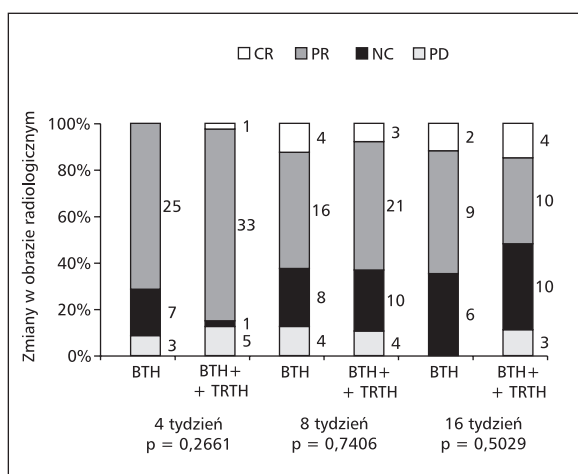
Grupa chorych	BTH	BTH + TRTH	TRTH	p		
				BTH vs. BTH + TRTH	BTH vs. TRTH	BTH + TRTH vs. TRTH
Długość nacieku						
< 5 cm	3 (8,3%)	1 (2,5%)	4 (11,8%)			
5–10 cm	30 (83,4%)	34 (85%)	26 (76,5%)	0,4967 ^b	0,9999 ^b	0,5151 ^b
> 10 cm	3 (8,3%)	5 (12,5%)	4 (11,7%)			
Lokalizacja						
Górny Th	1 (2,8%)	3 (7,5%)	7 (20,6%)			
Środkowy Th	19 (52,8%)	24 (60%)	21 (61,8%)	0,2568 ^b	0,0012 ^b	0,0124 ^b
Dolny Th	13 (36,2%)	11 (27,5%)	4 (11,7%)			
Szyjny	3 (8,2%)	2 (5%)	2 (5,9%)			
Endoskopowy charakter wzrostu						
Nieokrężny, egzofityczny	9 (25%)	9 (22,5%)				
Okrężny, nieegzofityczny	12 (33,3%)	14 (35%)		0,9130 ^b		
Brak oceny	15 (41,7%)	17 (42,5%)				

^b test U Manna-Whitneya dla prób niezależnych; pogrubioną czcionką oznaczono różnice istotne statystycznie przy p < 0,05; BTH — grupa chorych poddana brachyterapii; TRTH — grupa chorych poddana teleradioterapii; BTH + TRTH — grupa chorych poddana brachyterapii i teleradioterapii

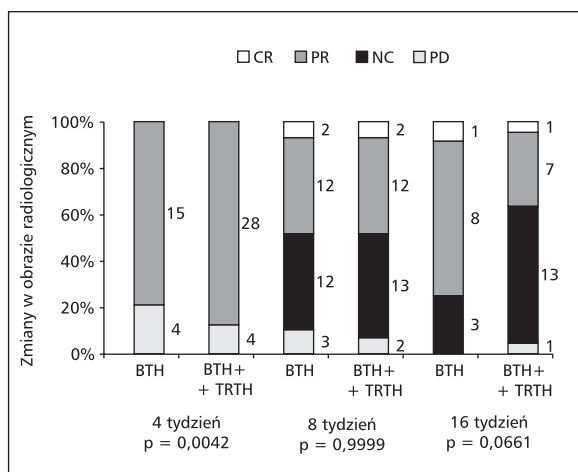
oraz między grupą BTH i BTH + TRTH w zakresie cechy M. Różna była także lokalizacja nacieku nowotworowego w poszczególnych odcinkach przełyku w grupach BTH vs. TRTH oraz BTH + TRTH vs. TRTH. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu przebyli cały zaplanowany wcześniej tok leczenia.

W zakresie poszczególnych odpowiedzi endoskopowych w 4., 8. i 16. tygodniu nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami (ryc. 1).

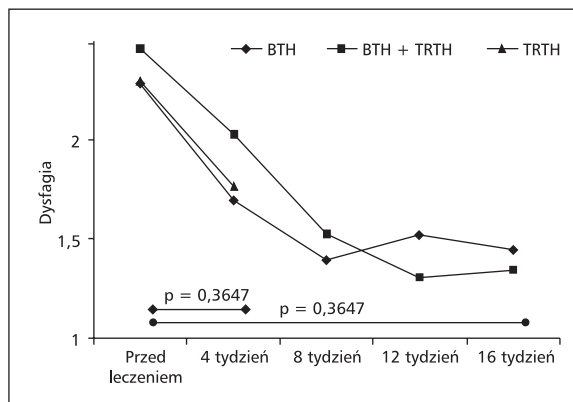
Natomiast analizując zmiany w obrazie radiologicznym (ryc. 2), wykazano statystycznie znaczącą różnicę między badanymi grupami w 4. tygodniu po leczeniu, a w 16. tygodniu różnica ta była na granicy znamienności statystycznej.



Rycina 1. Zmiany w obrazie endoskopowym w kolejnych tygodniach po leczeniu w grupie BTH i BTH + TRTH
Figure 1. Four-weekly endoscopic assessment of changes after BTH or BTH + TRTH treatment



Rycina 2. Zmiany w obrazie radiologicznym w kolejnych tygodniach po leczeniu
Figure 2. Every 4 weeks radiologic assessment of a changes after BTH or BTH + TRTH treatment



Rycina 3. Zmiana stopnia dysfagii w grupie chorych napromienianych paliatywnie
Figure 3. Assessment of dysphagia in patients treated with palliative radiotherapy

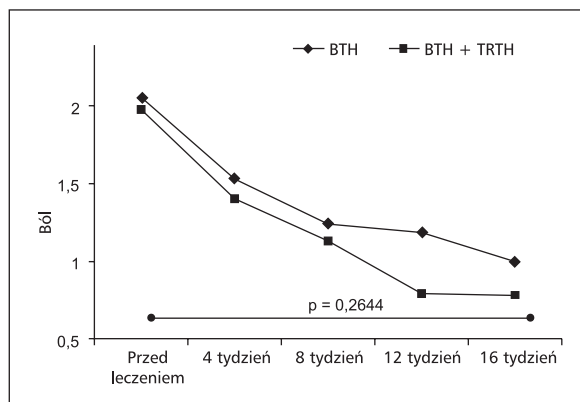
Zaburzenia połykania oceniono przed leczeniem i w 4. tygodniu po leczeniu we wszystkich badanych grupach oraz w kolejnych tygodniach po leczeniu w grupach BTH oraz BTH + TRTH. W każdej z grup odnotowano znaczącą statystycznie poprawę warunków połykania po leczeniu i nie stwierdzono różnic w tym zakresie między badanymi pacjentami (ryc. 3).

Podobne wyniki dotyczyły także nasilenia dolegliwości bólowych. Czas trwania poprawy w zakresie dolegliwości bólowych wynosił średnio w grupie BTH — 3,13 miesiąca, w grupie TRTH — 4,57 miesiąca, a w grupie BTH + TRTH — 4,25 miesiąca. Pod względem czasu trwania poprawy odnotowano różnice istotne statystycznie między grupą BTH oraz TRTH. Natomiast analiza procentowego udziału czasu trwania poprawy dolegliwości bólowych w czasie przeżycia nie wykazała różnic między grupami. Wyniki dotyczące zmniejszenia bólu przeanalizowano jedynie w grupie BTH i BTH + TRTH. W grupie TRTH ze względu na brak danych takiej analizy nie przeprowadzono (analiza retrospektywna). W każdej z dwóch badanych grup odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu po leczeniu, a stopień poprawy był podobny w obu grupach (ryc. 4). Nie odnotowano znamienych różnic w czasie trwania poprawy bólu między badanymi grupami.

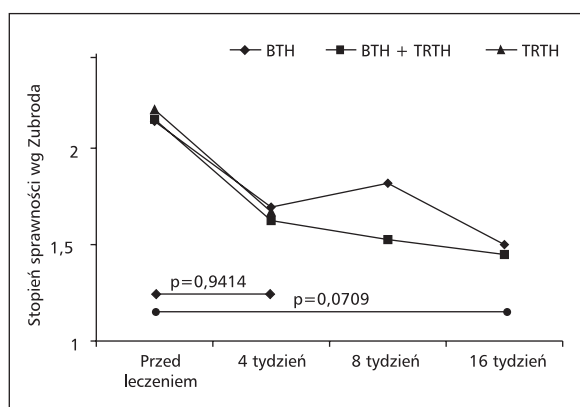
Stan sprawności według klasyfikacji Zubroda w każdej z badanych grup w 4. tygodniu po leczeniu uległ poprawie i w tym zakresie nie odnotowano różnic między grupami.

Natomiast porównanie poprawy stopnia sprawności w następnych tygodniach, przeprowadzone między grupami BTH i BTH + TRTH, było na granicy znamienności statystycznej (ryc. 5).

Analizowano zmiany jakości życia dotyczące objawów fizycznych, psychicznych, aktywności i ogół-



Rycina 4. Zmiana stopnia nasilenia bólu w grupie chorych napromienianych paliatywnie
Figure 4. Pain intensity changes assessment in group of patients treated with palliative radiotherapy



Rycina 5. Zmiana stopnia sprawności według Zubroda w grupie chorych napromienianych paliatywnie
Figure 5. Changes of performance according to Zubrod Scale in patients treated with palliative radiotherapy

nej jakości życia, a także porównano wyniki całego testu (wszystkie objawy łącznie). Ocenę przeprowadzono u 17 chorych, u których stosowano samodzielną brachyterapię i u 15 pacjentów poddanych brachyterapii z teleradioterapią. Odnotowano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie objawów fizycznych i psychicznych w obu grupach chorych, porównując stan przed leczeniem i po jego zakończeniu. Nie odnotowano różnic w poprawie aktywności w grupie BTH przed terapią i po niej, natomiast różnice takie zaobserwowano w grupie BTH + TRTH. W ocenie ogólnej jakości życia nie było różnic znamiennych statystycznie przed leczeniem i po jego zakończeniu.

W łącznej ocenie jakości życia przy użyciu całego testu (biorąc pod uwagę wszystkie objawy: fizyczne, psychiczne, aktywność i ogólną jakość życia) odnotowano istotną statystycznie różnicę

w poprawie jakości życia. W grupie BTH zaobserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia w stosunku do stanu sprzed leczenia ($p = 0,0008$). Podobne wyniki uzyskano w grupie BTH + TRTH ($p = 0,0006$). Analiza wyników całego testu nie wykazała statystycznie istotnych różnic dotyczących poprawy jakości życia między badanymi grupami ($p = 0,2838$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 6. Analiza wyników całego testu nie wykazała statystycznie znamiennych różnic w zakresie poprawy jakości życia między badanymi grupami (ryc. 6).

W grupie BTH mediana czasu przeżycia była najmniejsza i wynosiła 5,1 miesiąca. Mediana czasu przeżycia chorych z grupy TRTH była równa 6,2 miesiąca. Mediana czasu przeżycia chorych z grupy BTH + TRTH była większa i wynosiła 9,2 miesiąca (ryc. 7). Rozkład czasu przeżycia różnił się istotnie statystycznie.

W teście log-rank służącym do porównania grup zanotowano następujące wartości p : BTH vs. TRTH — $p = 0,1057$, BTH vs. BTH + TRTH — $p = 0,0012$, BTH + TRTH vs. TRTH — $p = 0,0201$. W teście χ^2 porównującym trzy grupy — $p = 0,0026$.

Mediana czasu przeżycia bez dysfagii w grupie BTH wynosiła 3 miesiące, w grupie TRTH — 3,3 miesiąca, a w grupie BTH + TRTH — 4,4 miesiąca (ryc. 8). Rozkład czasu przeżycia bez dysfagii nie różnił się w sposób statystycznie znamieny. W teście χ^2 wykazano, że p było równe 0,1225, co oznacza, że w analizowanym zakresie w badanych grupach różnice nie wystąpiły.

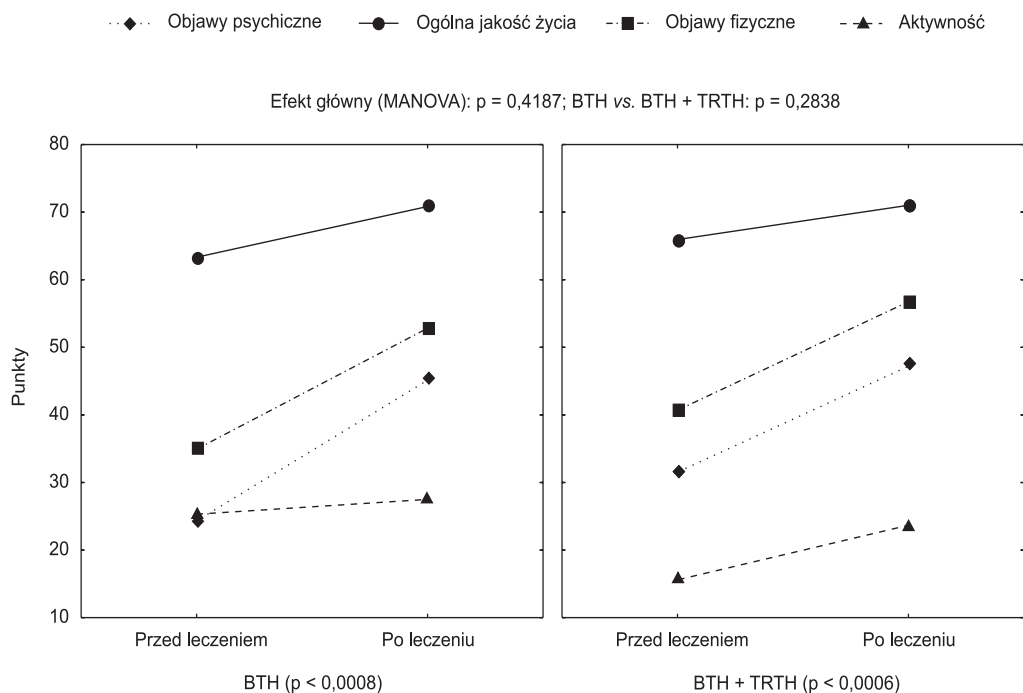
Odnotowano statystycznie istotną różnicę w częstości występowania ostrego odczynu popromiennego między grupami chorych, u których zastosowano brachyterapię i leczenie skojarzone za pomocą brachyterapii i teleradioterapii, przy czym zarówno w 4., jak i 8. tygodniu po leczeniu odsetek poszczególnych powikłań był częstszy w grupie BTH + TRTH (tab. 7).

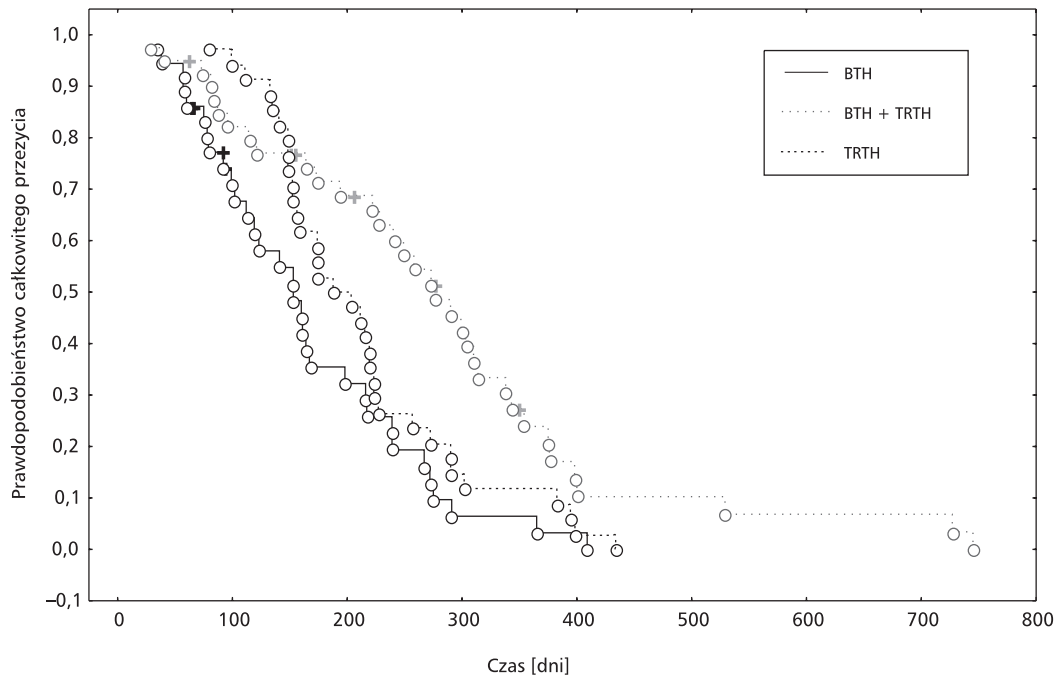
Obecność powikłań późnych zaobserwowano u 24 osób spośród 102 chorych (23,5%) objętych taką obserwacją. Powikłania późne stwierdzono u 4 osób spośród 30 chorych po teleradioterapii, u 12 pacjentów spośród 28 chorych po brachyterapii w skojarzeniu z teleradioterapią oraz u 4 osób spośród 30 chorych poddanych samodzielnej brachyterapii śródprzełykowej. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie (tab. 8).

U wszystkich chorych, u których wystąpiły krwotoki i przetoki, wcześniej stwierdzono progresję nowotworu w badaniu endoskopowym lub radiologicznym, trudno więc ocenić, czy powikłanie to wynikało z leczenia, czy było skutkiem progresji choroby.

Tabela 6. Analiza statystyczna oceny jakości życia. Prosta analiza wariancji (ANOVA) i wielowymiarowa analiza wariancji z powtórzonymi pomiarami (MANOVA); $p = 0,4187$ **Table 6. Quality of life statistical analysis. Analysis of variance (ANOVA) and multivariate analysis of variance including repeated measures (MANOVA); $p = 0.4187$**

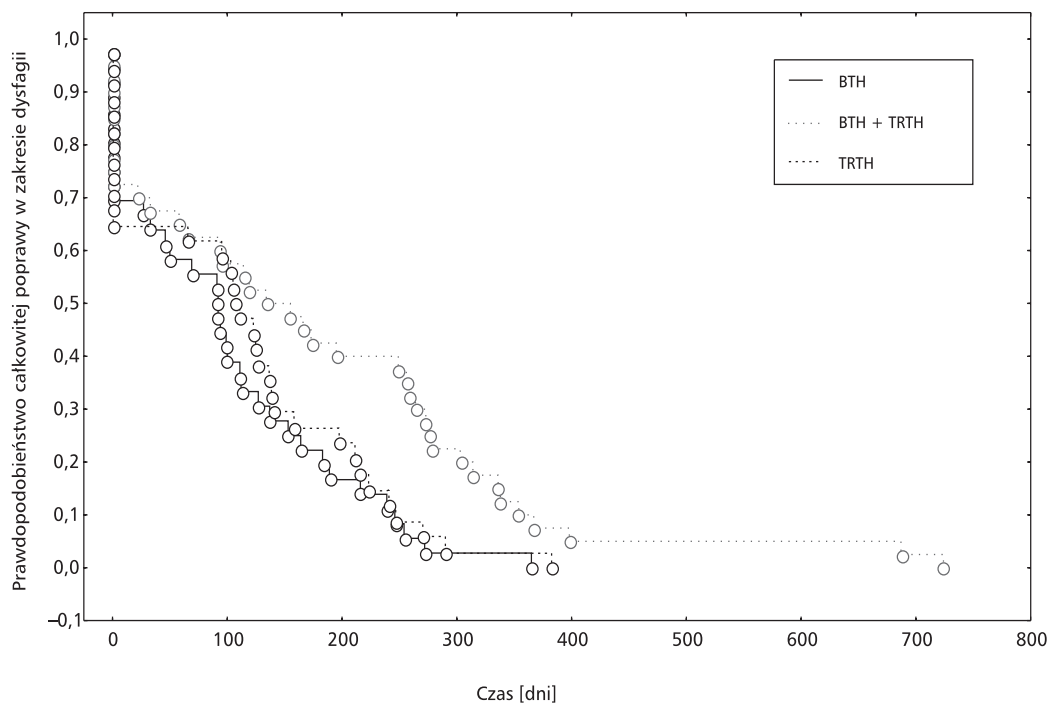
	BTH	BTH + TRTH	p (BTH vs. TRTH + BTH)
Objawy fizyczne			
Przed leczeniem	34,9 ± 12,7	40,7 ± 14,8	0,1703
Po leczeniu	52,8 ± 21,7	56,8 ± 16,7	0,5094
p	0,0002	0,0007	
Objawy psychiczne			
Przed leczeniem	24,4 ± 13,1	31,5 ± 17,0	0,1327
Po leczeniu	45,5 ± 22,7	47,5 ± 21,3	0,7706
p	0,0004	0,0028	
Aktywność			
Przed leczeniem	25,3 ± 9,6	16,7 ± 19,1	0,0615
Po leczeniu	27,5 ± 8,5	23,3 ± 14,8	0,2630
p	0,5852	0,0045	
Ogólna jakość życia			
Przed leczeniem	63,3 ± 11,7	65,9 ± 16,7	0,5538
Po leczeniu	70,8 ± 33,0	71,0 ± 33,3	0,9858
p	0,3691	0,4939	
Łączny wynik testu przed leczeniem vs. po leczeniu	0,0008	0,0006	0,2838

**Rycina 6. Zmiana poszczególnych parametrów w ocenie jakości życia w dwóch grupach chorych napromieniowanych paliatywnie****Figure 6. Changes in quality of life parameters in two groups of patients treated with palliative radiotherapy**



Rycina 7. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku, napromienianych paliatywnie w zależności od stosowanej metody leczenia

Figure 7. Survival probability in patients with planoepithelial esophageal cancer treated with palliative radiotherapy according to the therapy



Rycina 8. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia bez dysfagii u chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku napromienianych paliatywnie w zależności od stosowanej metody leczenia

Figure 8. Dysphagia free survival time in patients with planoepithelial esophageal cancer treated with palliative radiotherapy according to the therapy

Tabela 7. Wczesny odczyn popromienny w śluzówce przełyku u chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku napromienianych paliatywnie**Table 7. Early post-radiation reaction in esophageal mucosa in patient with planoepithelial cancer treated with radiation**

		BTH	BTH + TRTH	p
4 tydzień	Brak	12 (33%)	0 (0%)	0,0005 ^b
	Zapalenie śluzówki	19 (53%)	24 (60%)	
	„Wczesne” owrzodzenie	5 (14%)	16 (40%)	
8 tydzień	Brak	20 (66,7%)	0 (0%)	0,0001 ^b
	Zapalenie śluzówki	10 (33,3%)	29 (76,3%)	
	„Wczesne” owrzodzenie	0 (0%)	9 (23,7%)	

Tabela 8. Częstość występowania późnych powikłań popromiennych u chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku, napromienianych paliatywnie, dwustronny test t-Studenta dla dwóch wskaźników struktury (proporcji)**Table 8. Frequency of late post-radiation reaction in patients with planoepithelial esophageal cancer treated with palliative irradiation, two-sided T-student test for two proportion index**

	BTH (n = 30)	BTH + TRTH (n = 28)	TRTH (n = 30)	p		
				BTH vs. BTH + TRTH	BTH vs. TRTH	BTH + TRTH vs. TRTH
„Późne” owrzodzenie śluzówki przełyku	3 (10%)	4 (14,3%)	Brak danych	0,6175	Brak danych	Brak danych
Krwotok	2 (6,7%)	2 (7,1%)?	2 (6,7%)	0,9523	0,9635	0,9523
Zwężenie	1 (3,3%)	2 (7,1%)	Brak danych	0,5242	Brak danych	
Przetoka	2 (6,7%)	4 (14,3%)?	2 (6,7%)	0,3468	0,9635	0,3468

Dyskusja

Radioterapię w leczeniu paliatywnym można stosować jako metodę samodzielnego napromieniania śródprzełykowego (BTH), w formie samodzielnego napromieniania wiązką zewnętrzną (TRTH) lub jako połączenie obu tych metod (RTH + TRTH).

Pierwszy schemat leczenia paliatywnego polegał na zastosowaniu samodzielnej brachyterapii. Brachyterapia śródprzełykowa HDR jest według wielu autorów skuteczną metodą leczenia paliatywnego u chorych z zaawansowanym rakiem przełyku. Inspiracją do jej zastosowania były publikacje, w których podkreślano korzystny efekt paliatywny po zastosowaniu samodzielnej brachyterapii w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem przełyku [26–31]. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie wysokości dawki całkowitej, dawki frakcyjnej i sposobu jej specyfikacji [20, 32–35].

Metoda ta w porównaniu z teleradioterapią powoduje niemal natychmiastową redukcję guza w świetle przełyku i szybko poprawia funkcję połykania. Jednocześnie dawka promieniowania w zdrowych tkankach otaczających (płuco, rdzeń, śluzówka) jest niewielka. Skuteczność i toksyczność bra-

chyterapii zależą od wielu czynników: sposobu frakcjonowania, sekwencji i czasu leczenia, średnicy aplikatora, mocy dawki i jego długości aktywnej [34, 35]. W wypadku znacznego zwężenia, uniemożliwiającego założenie aplikatora do światła przełyku, brachyterapię często poprzedza się zabiegami rozszerzającymi lub laseroterapią [36–38].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że brachyterapia śródprzełykowa, pomimo że nie poprawia w sposób znamieny statystycznie odsetka przeżyć odległych, u większości pacjentów polepsza komfort życia. Poprawa warunków połykania wystąpiła u 55–67% chorych na raka przełyku leczonych napromienianiem śródprzełykowym. Średni czas odpowiedzi wynosił 4 miesiące, co również potwierdzili inni autorzy [21, 26, 39, 40]. W niektórych opracowaniach podano, że odsetek odpowiedzi na leczenie sięgał 90% [26, 42, 43], w innych natomiast był znacznie niższy — 40% [25, 44]. Większość autorów stwierdziła, że czas trwania poprawy dysfagii wynosi 2,5–5 miesięcy [27, 33]. Pojawiają się jednak doniesienia, że przy samodzielnej brachyterapii odpowiedzi są krótsze w porównaniu z leczeniem skojarzonym z teleradioterapią. Między innymi Brewster i wsp. zwracają uwagę na fakt, że w przypadku zastosowania samodzielnej brachyterapii od-

powiedzi trwały około 4 miesiące, podczas gdy w przypadku połączenia teleradioterapii z brachyterapią — 8–9 miesięcy [39]. Dlatego być może zasadne jest zastosowanie samodzielnej brachyterapii u chorych z krótkim przewidywanym okresem przeżycia.

Interesujące wyniki uzyskano w wieloośrodkowym prospektywnym randomizowanym badaniu przeprowadzonym pod auspicjami Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej, obejmującym grupę 232 chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku, których nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Porównywane sposoby frakcjonowania dawki w brachyterapii HDR 18 Gy w 3 frakcjach co drugi dzień albo 16 Gy w 2 frakcjach co drugi dzień okazały się jednakowo skuteczne w paliatywnym leczeniu zaawansowanego raka przełyku [31].

Obecnie nie stwierdzono, czy zastosowanie leczenia skojarzonego z wykorzystaniem brachyterapii z teleradioterapią u chorych z zaawansowanym rakiem przełyku poprawia wyniki. Będzie to przedmiotem kolejnego prospektywnego randomizowanego badania wspieranego przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej [31].

W badaniach własnych wykazano, że w przypadku samodzielnej brachyterapii czas przeżycia bez dysfagii wynosił 3,29 miesiąca. W innych doniesieniach o charakterze retrospektywnym czas odpowiedzi był dłuższy [21, 26, 30, 39, 41]. Pomimo że w badaniu Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej nie wykazano wpływu dawki promieniowania jonizującego na czas bez dysfagii, niewykluczone, że taki efekt może wiązać się z wielkością dawki. Kulhavy i wsp. zwracają uwagę na dłuższy czas przeżycia bez dysfagii przy podaniu dawki 18 Gy w 1 frakcji w porównaniu z dawką 15 Gy w 1 frakcji (8 vs. 6 miesięcy) [28].

Teleradioterapia stosowana w dawkach całkowitych 20–44 Gy w 5–22 frakcjach jest standardowym sposobem postępowania paliatywnego powszechnie stosowanym zarówno w Polsce, jak i na świecie [1, 2]. W ośrodku autorów niniejszej pracy napromienianie wiązką zewnętrzną było jedyną formą terapii paliatywnej w czasie, kiedy leczenie za pomocą brachyterapii nie było dostępne.

Oceniając wpływ teleradioterapii na zmniejszenie dysfagii, wykazano jej skuteczność w kolejnych tygodniach u 59–70% chorych. Podobne dane uzyskali inni autorzy, którzy zaobserwowali, że poprawa połykania przy napromienianiu wiązką zewnętrzną występuje u 50–70% pacjentów [3–6]. Większość badaczy podaje, że lepszy efekt paliatywny występuje przy stosowaniu wyższych dawek całkowitych radioterapii — powyżej 45–50 Gy [1, 3–6]. Czas do wystąpienia efektu poprawy wynosi 4–6

tygodni. Często podkreśla się fakt, że każdy schemat napromieniania chorych na raka przełyku jest sposobem leczenia paliatywnego. Nawet podanie dawki 50–60 Gy uważa się za postępowanie paliatywne, bowiem według niektórych autorów jedynie leczenie chirurgiczne może być metodą dającą szansę na wyleczenie [1].

Czas trwania poprawy zaburzeń połykania wynosił w badanej grupie TRTH 3,2 miesiąca i był krótszy niż podaje się w piśmiennictwie (4–6 miesięcy) [1, 2, 4, 7].

U 32% chorych napromienianych paliatywnie wiązką zewnętrzną odnotowano zmniejszenie dolegliwości bólowych. Poprawę w zakresie dolegliwości bólowych w tej grupie oceniono w 4. tygodniu od zakończenia leczenia. Mediana czasu trwania okresu zmniejszenia dolegliwości bólowych wynosiła w badanej grupie 4,57 miesiąca. W piśmiennictwie istnieje niewiele prac, w których oceniano zmniejszenie dolegliwości bólowych spowodowanych rakiem przełyku u chorych po paliatywnej teleradioterapii. Próba odniesienia własnych wyników do danych z piśmiennictwa jest trudna z powodu braku odpowiednich opracowań. Jedynie w pracy Nemoto i wsp. podano, że odsetek chorych, u których stwierdzono zmniejszenie dolegliwości bólowych, wynosił 70% [8].

Stan ogólny według klasyfikacji Zubroda uległ poprawie w kolejnych tygodniach po leczeniu u 32–38% pacjentów, u których zastosowano teleradioterapię. Na poprawę stanu ogólnego chorych napromienianych paliatywnie wiązką zewnętrzną zwracają uwagę także inni autorzy [2, 9–12]. Główną zaletą teleradioterapii jest jej nieinwazyjność. Leczenie trwa 1–4 tygodni, co może być uciążliwe dla chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Teleradioterapia często nie daje szybkiej poprawy w zakresie dolegliwości, co jest jej wadą, szczególnie, jeśli światło przełyku jest całkowicie zwężone przez nacieki nowotworowe.

Dodanie do teleradioterapii brachyterapii śródprzełykowej jest kolejną opcją leczenia stosowaną w celu zwiększenia efektu paliatywnego [7, 10, 12–14]. Brachyterapię w skojarzeniu z teleradioterapią stosuje się zarówno w leczeniu radykalnym, jak i paliatywnym. Na ogół terapię rozpoczyna się od napromieniania wiązką zewnętrzną z następowym uzupełnieniem dawki promieniowania za pomocą brachyterapii. Zastosowanie teleradioterapii przed brachyterapią prowadzi do zmniejszenia masy guza, co ułatwia wprowadzenie aplikatora do przełyku [15–17]. W grupie chorych na raka przełyku znaczący odsetek stanowią osoby z dysfagią dużego stopnia, u których istotne jest osiągnięcie bardzo szybkiej

poprawy warunków połykania. Taką możliwość daje brachyterapia zastosowana przed napromienianiem wiązką zewnętrzną [18]. Szybka regresja guza, spowodowana podaniem wysokiej dawki w miejsce bezpośrednio sąsiadujące z nowotworem i — co się z tym wiąże — niemal natychmiastowa poprawa warunków połykania, jest podstawową zaletą tego leczenia [6, 15, 19–21].

W grupie chorych leczonych w sposób skojarzony odnotowano zmniejszenie dysfagii u 65–74% pacjentów.

Taal i wsp. [18] zwracają uwagę na korzyści z zastosowania brachyterapii przed teleradioterapią, umożliwiające skrócenie czasu leczenia i szybkie uzyskanie poprawy warunków połykania, co istotnie wpływa na poprawę jakości życia. Jeszcze wyższe odsetki odpowiedzi (ok. 90%) podali inni autorzy [12, 22]. Z kolei Hujala i wsp. uzyskali zmniejszenie nasilenia dysfagii tylko u 40% pacjentów.

Zmniejszenie dolegliwości bólowych w badaniach własnych stwierdzono u 67–81% chorych leczonych terapią skojarzoną. Podobne dane cytuje się w piśmiennictwie, chociaż stosowane skale oceny bólu są bardzo różnorodne, co utrudnia porównanie efektu działania przeciwbólowego [18, 23]. Poprawa stanu ogólnego w kolejnych tygodniach wystąpiła u 42–60% osób leczonych terapią skojarzoną. Większość autorów zwraca również uwagę na poprawę stanu ogólnego pacjentów leczonych w sposób skojarzony, chociaż skale oceny i grupy chorych są bardzo różnorodne [10, 12, 24]. Wśród osób, u których stosowano połączenie brachyterapii z teleradioterapią, odpowiedź endoskopową odnotowano u 80% chorych (częściowa i całkowita odpowiedź). Wyniki badań własnych były takie jak w innych opracowaniach [12, 25].

Częstość ostrego popromiennego zapalenia błony śluzowej przełyku wynosiła w badanych grupach chorych (BTH i BTH + TRTH) 14–76% chorych, przy czym odsetek powikłań ostrych był znamienne wyższy u chorych, u których stosowano połączenie brachyterapii z teleradioterapią.

Wielu autorów podkreśla, że ostre popromienne zapalenie błony śluzowej przełyku występuje u większości, jeśli nie u wszystkich pacjentów leczonych napromienianiem śródprzełykowym, niezależnie od tego, czy jest ono łączone z teleradioterapią, czy też nie. Najczęściej jest ono średniego stopnia i trwa stosunkowo krótko [9, 17, 19, 21, 26, 27, 45–48].

Powikłania późne odnotowano u 23% spośród wszystkich chorych leczonych za pomocą paliatywnego napromieniania. Występują one u wielu pacjentów, u których zastosowano wysokie, radykalne dawki napromieniania skojarzonego i objawiają się

głównie w postaci przewlekłego zapalenia błony śluzowej przełyku, owrzodzeń śluzówki (około 30%), zwężeń popromiennych (3–10%) i przetok (5–10%) [4, 8, 50–52]. Częstość powikłań w materiale własnym jest zbliżona do wskaźników podawanych w piśmiennictwie [18, 34, 41]. Jedynie w pracy Hishikawy i wsp. odsetek owrzodzeń sięga 28% [13].

Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku po teleradioterapii wynosiła 6,2 miesiąca i była zbliżona do danych z piśmiennictwa. Wynika też z niego, że teleradioterapię z hipofrakcjonowaniem stosowało wielu autorów z dobrym skutkiem w leczeniu paliatywnym z medianą przeżycia 5–9,9 miesiąca [4, 8, 50, 51, 52]. Nieco wyższą medianę uzyskano u chorych napromienianych metodą skojarzoną — 9,2 miesiąca. Natomiast u chorych, u których zastosowano tylko brachyterapię, mediana wynosiła 5,1 miesiąca [18, 25]. Dłuższą medianę przeżycia (11 miesięcy) podają inni autorzy [6, 12]. Średni czas przeżycia w grupie chorych, u których stosowano napromienianie śródprzełykowe, wynosił 5,1 miesiąca. Ocena czasu przeżycia w odniesieniu do prac innych autorów jest jednak trudna. Mediana czasu przeżycia przy podobnych metodach leczenia podawana przez innych autorów wynosi 4–9,9 miesiąca [26, 28, 30, 53, 54]. Mogą na to wpływać różne czynniki (m.in. różnice w stopniu zaawansowania, w stanie ogólnym).

Wobec coraz większej dostępności różnych metod leczenia paliatywnego istotne jest dokonywanie wyboru najbardziej odpowiedniej dla chorego procedury leczenia paliatywnego na podstawie obiektywnej oceny skuteczności takiego postępowania. Coraz częściej w literaturze podkreśla się, że powinna ona uwzględniać skale oceniające jakość życia [55–57].

W dostępnych w piśmiennictwie pracach jakość życia chorych na raka przełyku najczęściej oceniano przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ — C30. Analizy dotyczą głównie osób leczonych operacyjnie [55, 57]. Wobec braku podobnych analiz w piśmiennictwie niemożliwe jest odniesienie wyników własnych dotyczących jakości życia do badań innych autorów.

Wnioski

1. Zastosowane trzy różne metody napromieniania chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku przyniosły u większości chorych zamierzony efekt paliatywny w postaci złagodzenia dolegliwości.
2. Porównując skuteczność napromieniania, nie wykazano w sposób znamieny statystycznie wyż-

szości jednego z nich, zarówno w zmniejszeniu dysfagii, bólu, jak i w poprawie stanu ogólnego.

Ograniczenia badania

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w związku z analizą retrospektywną istnieje kilka „słabych” punktów przeprowadzonego badania. Należą do nich: brak możliwości zastosowania w ocenie natężenia bólu uznanych skal (w analizowanych historiach chorób chorych na raka przełyku nie posługiwano się takimi skalami), a także brak możliwości oceny wszystkich badanych parametrów w poszczególnych przedziałach czasowych we wszystkich grupach chorych (ze względu na brak informacji w analizowanych historiach chorób).

Piśmiennictwo

1. Fisher S., Brady L.W. Esophagus. W: Perez C.A., Brady L.W. (red.) Principles and practice of radiation oncology. Lippincott, Philadelphia 1997: 1241–1258.
2. Phillips T.L., Minsky B.D., Dicker A.P. Cancer of the esophagus. W: Leibel S., Phillips T. (red.) Textbook of Radiation Oncology. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998; 601–623.
3. Ahmad W., Goosenlang E.B., Frucht H., Coia L.R. Palliative treatment of esophageal cancer. Sem. Radiat. Oncol. 1994; 4: 202.
4. Casper R.J., Welvaart K., Verkes R.J. i wsp. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. Radiother. Oncol. 1988; 12: 15–23.
5. Langer M., Choi N.C., Orłow E., Grillo H., Wilhim E.W. Radiation therapy alone or in combination with surgery in the treatment of carcinoma of the esophagus. Cancer 1986; 58: 1208.
6. Bown S.G. Palliation of malignant dysphagia: surgery, radiotherapy, laser, intubation alone or in combination? Gut 1991; 32: 841–844.
7. Caspers R.J.L., Zwinderman A.H., Griffioen G. i wsp. Combined external beam and low dose rate intraluminal radiotherapy in oesophageal cancer. Radiother. Oncol. 1993; 27: 7–12.
8. Nemoto K., Ariga H., Kakuto Y. Radiation therapy for loco-regionally recurrent esophageal cancer after surgery. Radiother. Oncol. 2001; 61: 165–168.
9. Kumar M.U. Swamy K., Supe S.S. i wsp. Influence of intraluminal brachytherapy dose on complications in the treatment of esophageal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993; 27: 1069–1072.
10. Pakisch B., Kohek P., Poier E. i wsp. Iridium-192 high dose rate brachytherapy combined with external beam irradiation in non-resectable oesophageal cancer. Clin. Oncol. 1993; 5: 154–158.
11. Peddada A.V., Harvey J.C., Anderson P.J. i wsp. High dose rate intraluminal radiation in combined modality treatment plan for carcinoma of the esophagus. J. Surg. Oncol. 1993; 52: 160–163.
12. Sur R.K., Levin C.V. Brachytherapy for esophageal cancers. South Afr. J. Surg. 1995; 33: 49–51.
13. Hishikawa Y., Kurisu K., Taniguchi M., Kamikonya N., Miura T. High dose rate intraluminal brachytherapy (HDRIBT) for esophageal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991; 21: 1133–1135.
14. Hishikawa Y., Kurisu K., Taniguchi M., Kamikonya N., Miura T. High-dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer: 10 years experience in Hyogo College of Medicine. Radiother. Oncol. 1991; 21: 107–114.
15. Brune D. Esophagus. W: Marinello G. (red.) A practical manual of brachytherapy. Medical Physic Publishing, Madison 1997: 228–232.
16. Chatani M., Matayoshi Y., Masaki N. Radiation therapy for the esophageal carcinoma: External irradiation versus high dose rate intraluminal irradiation. Strahlenther. Oncol. 1992; 168: 328–332.
17. Flores A.D., Rowland C.G., Yin W. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the esophagus. W: Nag S. (red.) High dose rate brachytherapy: a textbook. Futura Publishing Company, Armonk 1994: 275–294.
18. Taal B.G., Aleman B.M.P., Koning C.C.E. High dose rate brachytherapy before external beam irradiation in inoperable oesophageal cancer. Br. J. Cancer 1996; 74: 1452–1457.
19. Armstrong J.G. High dose rate remote afterloading brachytherapy for lung and esophageal cancer. Seminars Radiat. Oncol. 1993; 4: 270–277.
20. Gaspar L.E., Nag S. Esophageal brachytherapy. Principles and practice of brachytherapy. Armonk 1997: 305–321.
21. Rowland C.G., Pagliero K.M. Intracavitary irradiation in palliation of carcinoma of oesophagus and cardia. Lancet 1985: 981–983.
22. Agrawal R.K., Dawes P.J.D.K., Clauge M.D. Combined external beam and low dose rate intraluminal radiotherapy in oesophageal cancer. Radiother. Oncol. 1993; 27: 7.
23. Flores A., Nelems B., Evans K. i wsp. Impact of new radiotherapy modalities on the surgical management of cancer of the esophagus and cardia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989; 17: 937–944.
24. Kohek P.H., Pakisch B., Glanzer H. i wsp. Results of irradiation treatment in patients with non-respectable oesophageal cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 1995; 21: 627–631.
25. Moni J., Armstrong J.G., Minsky B.L. High dose rate intraluminal brachytherapy for carcinoma of the esophagus. Dis. Esophag. 1996; 9: 123–127.
26. Fleischman E.H., Kagan A.R., Bellotti J.E. Effective palliation for inoperable esophageal cancer using intensive intracavitary radiation. J. Surg. Oncol. 1990; 44: 234–237.
27. Harvey J.C., Fleischman E.H., Bellotti J.E. i wsp. Intracavitary irradiation in treatment of advanced esophageal carcinoma: a comparison of high dose rate vs. low dose rate brachytherapy. J. Surg. Oncol. 1993; 52: 101–104.
28. Kulhavy M., Levin C.V., Sur R.K. Single fraction intraluminal high dose rate radiotherapy for palliation of dysphagia in advanced esophageal cancer. Radiother. Oncol. Suppl. 1994; 31: 45.
29. Rider W.D., Mendoza R.D. Some opinions on the treatment of cancer esophagus. Am. J. Radiat. 1969; 105: 514–517.
30. Sharma V., Agarwal J., Dinshaw K.A. i wsp. Late esophageal toxicity using a combination of external beam radiation, intraluminal brachytherapy and 5-fluorouracil infusion in carcinoma of the esophagus. Dis. Esophag. 2000; 13: 219–225.
31. Sur R., Levin V., Donde B. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma — an International Atomic Energy Study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002; 53: 127–130.
32. Gaspar L.E., Nag S., Herskovic A. i wsp. American brachytherapy (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 38: 127–132.

33. Jager J.J., Pannebakker M., Rijken J., de Vos J., Vismans F.J. Palliation in esophageal cancer with a single session of intraluminal irradiation. *Radiother. Oncol.* 1992; 25: 134–136.
34. Sharma V., Dinshaw K.A., Agarwal J.P. i wsp. Intraluminal brachytherapy for palliation of advanced/recurrent carcinoma oesophagus. *J. Brachyther. Int.* 1999; 15: 85–92.
35. Sur M., Sur R.K., Cooper. Morphologic alternations in esophageal squamous cell carcinoma after preoperative high dose rate intraluminal brachytherapy. *Cancer* 1996; 77: 2200–2205.
36. Renwick P., Whitton V., Moghissi K. Combined endoscopic laser therapy and brachytherapy for palliation of oesophageal carcinoma: a pilot study. *Gut* 1992; 33: 435–438.
37. Sander R., Hagenmüller F., Sander C. i wsp. Laser versus laser plus afterloading with iridium-192 in the palliative treatment of malignant stenosis of the esophagus: a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest. Endosc.* 1991; 37: 433–440.
38. Someya M., Sakata K., Saito A. i wsp. Results of external irradiation and low dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. *Acta Oncol.* 2002; 41: 63–68.
39. Brewster A.E., Davidson S.E., Makin W.P. i wsp. Intraluminal brachytherapy using the high dose rate Microselectron in palliation of carcinoma of the esophagus. *Clin. Oncol.* 1995; 7: 102–105.
40. Hyden E.C., Langholz B., Tilden T. i wsp. External beam and intraluminal radiotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 96: 237–241.
41. Jager J., Langendijk H., Pannebakker M. i wsp. A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of esophageal cancer. *Radiother. Oncol.* 1995; 37: 237–240.
42. Fontanesi J., Rodriguez R.R., Robinson J.C. Intracavitary irradiation as a primary treatment for unresectable esophageal carcinoma. *Endocuriether. Hypertherm. Oncol.* 1989; 5: 231–234.
43. Low D.E., Pagliero K.M. Prospective randomized clinical trial comparing brachytherapy and laser photoablation for palliation of esophageal cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 104: 173–179.
44. Desal L., Raglumath A.S., Chawla S.L. i wsp. Treatment policy for the management of carcinoma of the esophagus. *Br. J. Surg.* 1988; 75: 275.
45. Hishikawa Y., Izumi M., Kurisu K. i wsp. Esophageal ulceration following high dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. *Radiol. Oncol.* 1993; 28: 252–254.
46. Hishikawa Y., Kamikonya N., Tanaka S. i wsp. Esophageal stricture following high dose rate intracavitary irradiation for esophageal cancer. *Radiology* 1986; 159: 715–716.
47. Hishikawa Y., Tanaka S., Miura T. Esophageal fistula associated with intracavitary irradiation for esophageal carcinoma. *Radiology* 1986; 159: 549–551.
48. Sur R.K., Singh D.P., Sharma S.C. i wsp. Radiation therapy of esophageal cancer: role of high dose rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 22: 1043–1046.
49. Albertsson M., Ewers J.B., Widmark H. i wsp. Evaluation of the palliative effect of radiotherapy for esophageal carcinoma. *Acta Oncol.* 1989; 28: 267.
50. Harvey J.C., Kagan A.R., Ahn C. i wsp. Adenocarcinoma of the esophagus: a survival study. *J. Surg. Oncol.* 1991; 45: 29–32.
51. Harvey J.C., Kagan A.R., Frankl H. i wsp. Squamous carcinoma of the distal esophagus: a survival study. *J. Surg. Oncol.* 1991; 46: 97–99.
52. Harvey J.C., Davidson W., Frankl H. i wsp. Squamous carcinoma of the middle esophagus: a survival study. *J. Surg. Oncol.* 1991; 57: 615–617.
53. Sur R.K., Donde B., Levin C.V. i wsp. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 447–453.
54. Yin W.B. Brachytherapy of carcinoma of the esophagus in China, 1970–1974 and 1982–1984. W: Martinez A.A., Orton C.G., Mould R.F. (red.). *Brachytherapy: HDR and LDR.* Nucletron Corp., Columbia 1990: 52–56.
55. Blazeby J.M., Williams M.H., Brookes S.T. i wsp. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995; 37: 505–508.
56. Blazeby J.M., Alderson D., Winstone K. i wsp. Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with oesophageal cancer. *Eur. J. Cancer* 1996; 32A: 1912–1917.
57. Branicki F.J., Law S.Y., Fok M. i wsp. Quality of life in patients with cancer of the esophagus and gastric cardia. *Arch. Surg.* 1998; 133: 316–322.